

مسمومیت با پاراکوات: آنچه پزشکان اورژانس باید بدانند

دکتر نسترن ایزدی‌مود^۱، دکتر علی محمد سبزقبائی^۲، دکتر شیرین السادات بدری^۳

خلاصه

مقدمه: مسمومیت با پاراکوات یکی از کشنده‌ترین مسمومیت‌های مورد مواجهه پزشکان در بخش‌های اورژانس هستند، اما هنوز به دلیل گستردگی طیف تأثیر علف کشی و قیمت به نسبت نازل آن، در مناطق مختلفی از کشور در بخش کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پاراکوات به صورت مایع تغلیظ شده یا به صورت گرانول‌هایی که قابل حل در آب هستند و یا به صورت آئروسل در دسترس بوده است و با اسامی سکوکوات، دکسترون X، دکسترون، گراماکسون، هرباکسون، هربوکسون، پیلارکسون و غیره در کشور توزیع می‌شود. این ماده اثر علف کشی خود را از طریق دخالت در سیستم انتقال الکترون داخل سلولی و مهار تبدیل NADP به NADPH اعمال می‌کند و باعث ایجاد سوپر اکسید و رادیکال‌های آن می‌شود. این رادیکال‌ها به طور خطرناکی برای سلول‌ها سمی هستند و به اسیدهای چرب غیر اشباع غشای سلول حمله می‌کنند و باعث تخریب ساختمان غشای سلولی می‌شوند. در مسمومیت با پاراکوات سیستم‌های تنفسی، قلب و عروق، اعصاب مرکزی، غدد، گوارشی، پوستی و به طور کلی همه سیستم‌های بدن به نحو جدی بسته به مقدار خورده شده درگیر می‌شوند. البته اثرات عمده‌ی این مسمومیت اغلب با درگیری ریه شروع و به صورتی مشابه سندرم زجر تنفسی تظاهر می‌کند. این مسمومیت با بلع ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا بیشتر شروع و به طور معمول سطوح سرمی بیشتر از ۰/۲ میکروگرم در میلی‌لیتر در عرض ۲۴ ساعت و بیشتر از ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در عرض ۴۸ ساعت با پیامد کشنده همراه است. درمان فوری یک عامل تعیین کننده‌ی بسیار مهم بقا در بیماران مسموم با پاراکوات است. حمایت تنفسی، مایع درمانی، روش‌های پیش‌گیری از جذب، تسریع و افزایش دفع سم از خون و استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها از راهکارهای مورد استفاده در درمان این مسمومیت بوده و آنتی‌دوت مؤثر خاصی برای این مسمومیت توصیه نمی‌شود. مرگ و میر ناشی از این مسمومیت تا حدود ۷۵ درصد نیز گزارش شده است که با میزان سم بلعیده شده مرتبط است.

واژگان کلیدی: پاراکوات، رادیکال آزاد، مسمومیت، درمان، مرگ و میر.

مقدمه

در سال ۱۹۵۵ کشف و در سال ۱۹۶۲ در بیش از ۱۲۰ کشور به عنوان یک علف کش قوی و کارا معرفی شد. مرگ و میرهای اولیه‌ی مربوط به این سم اتفاقی و ناشی از نوشیدن محلول‌های غلیظ از ظروف بدون برچسب و ظرف به ظرف کردن‌های غیر مجاز بود ولی دیری نپایید که مرگ و میر به علت خودکشی گزارش گردید (۱). به واسطه‌ی مرگ و میر زیاد در کشورهای مختلف جهان محدودیت‌هایی در استفاده از این ماده در نظر گرفته شد تا احتمال در معرض قرار گرفتن‌های ناخواسته و تماس‌های اتفاقی کاهش یابد، اما توجه به آن به قصد خودکشی بیشتر شد. در سال ۱۹۹۴ مؤسسه

پاراکوات (۱ و ۱- دی متیل ۴ و ۴- بی پیریدیلیوم کلرید) مهم‌ترین علف کش از دسته‌ی بی پیریدیل‌ها است که به طور گسترده در بخش کشاورزی به عنوان یک علف کش غیر انتخابی استفاده می‌شود. این سم زراعی قابل پخش کردن از سطح زمین یا هوا است. این ترکیب، یک سم کلاسیک سیستمیک ریوی است (۱). پاراکوات برای اولین بار در سال ۱۸۸۲ سنتز شد و به عنوان اندیکاتور سوختن تحت نام متیل ویولوژن (Methyl viologen) از سال ۱۹۳۳ در آزمایشگاه‌های شیمی مورد استفاده قرار گرفت. خواص علف کشی آن

^۱ دانشیار، گروه پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، مرکز پژوهش‌های توکسیکولوژی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار فارماکوتراپی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

فراورده‌های پاراکوات و مکانیسم مسمومیت با آن: پاراکوات به صورت مایع تغلیظ شده یا به صورت گرانول‌هایی که قابل حل در آب هستند و یا به صورت آئروسول در دسترس می‌باشد. این ترکیب اسامی تجارتي مختلفی از قبیل سکوکوات، دکسترون X، دکسترون، گراماکسون، هرباکسون، هربوکسون و پیلارکسون دارد. این محلول‌ها جهت مقاصد کشاورزی به صورت نمک‌های دی متیل یا دی کلرید در دسترس می‌باشند که هر دو محلول در آب هستند.

پاراکوات اثر علف کشی خود را دخالت در سیستم انتقال الکترون داخل سلولی و مهار تبدیل NADP به NADPH در طی فتوسنتز اعمال می‌کند و باعث ایجاد سوپر اکسید و رادیکال‌های آن می‌شود که به طور خطرناکی برای سلول‌ها سمی هستند (۵-۶).

تظاهرات بالینی مسمومیت با پاراکوات:

علائم بالینی مسمومیت با پاراکوات با گرفتاری سیستم‌های مختلف ذکر شده است (۷-۱۷) (جدول ۱).

کنترل سموم آمریکا ۱۷۵ مورد پیامد بالینی متوسط و ۲۹ مورد پیامد بالینی خفیف گزارش شد (۲). مرور متون پزشکی در سال ۱۹۷۷ توسط هارلی و همکاران، ۶۰۰ مورد مرگ و میر به علت مصرف اتفاقی یا عمدی را تا آن زمان نشان داد که ۶۰ درصد آن‌ها مربوط به خودکشی موفق بود (۱). نتایج مطالعه‌ی اخیر نویسندگان این مقاله نیز در خصوص مرگ و میر ناشی از مسمومیت با این ماده این آمار را تأیید می‌کند (۳-۴).

با توجه به این که مسمومیت با پاراکوات در زمان حاضر در اکثر کشورهای اروپایی و آمریکایی کمتر گزارش می‌شود، کتب مرجع پزشکی اورژانس و مسمومیت‌ها هم با توضیحات مختصرتر و کمتری به آن پرداخته‌اند. از سوی دیگر، مواجهه‌ی پزشکان بخش‌های اورژانس (به خصوص در مناطقی که کشاورزی رونق دارد) با موارد این مسمومیت، ایجاب می‌کند که این پزشکان واجد اطلاعات کافی و کاربردی و روزآمد در مواجهه با این مسمومیت باشند. مقاله‌ی حاضر تلاشی در این جهت بود.

جدول ۱. علائم بالینی مسمومیت با پاراکوات (۶)

| ردیف | ارگان درگیر | علائم |
|------|---------------------|--|
| ۱ | پوست و غشاهای مخاطی | تخریب پوست، ناخن‌ها، قرنیه، ملتحمه و مخاط بینی |
| ۲ | سیستم گوارش | زخم‌های دهانی، حلقی، تهوع، استفراغ، استفراغ خونی، اسهال، دیسفاژی، سوراخ شدن مری، پانکراتیت، نکروز مرکز لوبولی و کلستاز |
| ۳ | سیستم کلیوی | الیگوری یا نارسایی کلیوی غیر الیگوریک به علت نکروز حاد توبولی، اختلال عمل توبول‌های پروگزیمال |
| ۴ | سیستم تنفس | سرفه، آفونی، غشاهای حلقی بارز (دیفتری کاذب)، مدیاستینیت، پنوموتوراکس، خلط خونی، ادم ریوی و خون‌ریزی، فیروز ریه |
| ۵ | سیستم قلب و عروق | هیپولمی، شوک، دیس آریتمی |
| ۶ | سیستم اعصاب مرکزی | کوما، تشنج و ادم مغز |
| ۷ | سیستم اندوکراین | نارسایی آدرنال به علت نکروز به عنوان بخشی از نارسایی چند ارگانی |
| ۸ | سیستم خون‌ساز | لوکوسیتوز پلی‌مورفونوکلتر (عارضه‌ی زودرس) و آنمی (عارضه‌ی دیررس) |

مسمومیت با پاراکوات را از نظر مقدار سم بلعیده شده می‌توان به ۳ گروه تقسیم کرد:

۱- بیماران با مسمومیت خفیف (کمتر از ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یون پاراکوات) ممکن است بدون علامت بوده یا تنها آن دسته از علائمی را که به جهاز هاضمه نسبت داده می‌شوند مثل زخم‌های مخاط دهان و اسهال داشته باشند. این علائم اغلب بدون هیچ عارضه‌ای بهبود می‌یابند.

۲- بیمارانی که ۲۰-۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یون پاراکوات خورده‌اند اغلب ۵ روز تا چند هفته پس از بلعیدن سم فوت می‌کنند. مشخص‌ترین ویژگی مسمومیت در این بیماران پیشرفت اولیه‌ی تخریب بخش فوقانی جهاز هاضمه و نکروز حاد توبول‌های کلیوی و پیشرفت تأخیری فیبروز ریه است. نارسایی کلیه اغلب همراه با سیر طبیعی نکروز حاد توبولی بر طرف می‌شود. مرگ به علت آسیب شدید ریوی اتفاق می‌افتد.

۳- بیمارانی که بیش از ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن پاراکوات بلعیده‌اند، ۱ تا ۵ روز بعد در اثر نارسایی چند عضوی یا اثرات تخریبی پاراکوات در جهاز هاضمه فوت می‌نمایند. مرگ ناشی از پرفوراسیون مری و مدیاستینیت ممکن است در طی ۲ تا ۳ روز پس از بلعیدن اتفاق بیفتد.

آزمون‌های آزمایشگاهی مورد نیاز:

یک آزمایش ادرار ساده که برای تشخیص کیفی مسمومیت با پاراکوات با غلظت‌های ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر یا بیشتر (۱ ppm) حساس است، با اضافه کردن ۲ سی‌سی از محلول سدیم دی‌تیونات در هیدروکسید سدیم ۱ نرمال به ۱۰ سی‌سی ادرار انجام

می‌شود. در این آزمایش رنگ آبی مطرح‌کننده‌ی مسمومیت با پاراکوات است. کروماتوگرافی نیز می‌تواند سطوح ۰/۱ تا ۰/۲ ppm را تا حدودی شناسایی کند (۱۸). رادیوایمونواسی قابلیت شناسایی پاراکوات را بهبود بخشیده است و بهتر می‌تواند بقای فرد را پیش‌بینی کند؛ چرا که می‌تواند به خوبی سطوح زیر ۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر را شناسایی و اندازه‌گیری کند (۱۹). ثابت شده است که سطوح سرمی بیشتر از ۰/۲ میکروگرم در میلی‌لیتر در عرض ۲۴ ساعت و بیشتر از ۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر در عرض ۴۸ ساعت اغلب با پیامد کشنده همراه است (۱).

علاوه بر شناسایی پاراکوات در خون یا ادرار، پاراکوات ممکن است باعث آسیب اعضای دیگر نیز شود. اندازه‌گیری‌های مکرر فشار اکسیژن شریانی بیانگر فشار اکسیژن شریانی پایین (P_aO_2) و افزایش گرادیان فشار اکسیژن آلوئولی ($P_AO_2 - P_aO_2$) است. بنابراین، فشار اکسیژن شریانی باید مرتب اندازه‌گیری شود. علاوه بر این، ظرفیت انتشار مونوکسید کربن نیز باید به طور سریال چک شود. این ظرفیت بیانگر شدت و پیشرفت انسداد آلوئولی-مویرگی است که در زمان فیبروز ریه ایجاد می‌شود. در یک مطالعه اندکس تنفسی (Respiratory index یا RI) با فرمول $RI = P_AO_2 - P_aO_2 / PO_2$ ، به عنوان روشی ساده برای پیش‌بینی بقا در این مسمومیت مطرح شده است.

بعد از گرفتن تاریخچه‌ی مسمومیت، باید نمونه‌ی ادرار و خون برای آزمایشات کیفی و در صورت قابل دسترس بودن آزمایشات کمی فرستاده شود. در صورت امکان نمونه‌ها بهتر است در ظروف پلاستیکی ارسال شوند؛ چرا که پاراکوات به شیشه باند می‌شود. درمان بیماران باید تا زمان حصول نتایج ادامه یابد.

اختلالات شیمیایی بالینی بازتابی از نکرروز حاد توبول‌های کلیوی و نکرروز کبد، ریه، پانکراس و عضلات است (۲۰-۲۲).

درمان مسمومیت با پاراکوات:

درمان فوری یک فاکتور تعیین‌کننده بسیار مهم بقا در بیماران مسموم با پاراکوات است. بنابراین هر بیماری که در معرض پاراکوات قرار گرفته است باید به عنوان یک اورژانس طبی تحت درمان قرار گیرد، حتی اگر در زمان مراجعه هیچ‌گونه علائم و نشانه‌ای از مسمومیت نداشته باشد. این موضوع به خصوص زمانی صادق است که بیمار در معرض یکی از فرمول‌های مایع غلیظ قرار گرفته باشد.

در ابتدا باید شرح حالی دقیق جهت مشخص کردن فرمولا، راه تماس (پوستی، چشم، دهان و ...) و مقدار سم گرفته شود. سؤالات فهرست شده در جدول ۲، اساس این شرح حال را تشکیل می‌دهند.

جدول ۲. سؤالاتی که باید از بیماری که دچار مسمومیت با پاراکوات شده است پرسیده شود.

| |
|--|
| نام ترکیب (یا نام تجاری فرمولاسیون) |
| غلظت پاراکوات موجود در فرمول مورد استفاده |
| نام و غلظت ترکیبات دیگر موجود در فرآورده سمی |
| نوع ترکیب (مایع، گرانولی، ژل و ...) |
| راه مسمومیت (دهان، پوست، چشم و ...) |
| مدت زمان بین مسمومیت و پذیرش |
| سن بیمار |
| شرایط مسمومیت (به قصد خودکشی یا اتفاقی) |
| مقدار خورده شده |
| مقدار و زمان استفراغ پس از بلعیدن سم |
| مدت زمان بین آخرین غذا و خوردن سم |

در صورتی که پاراکوات تازه خورده شده باشد باید

بدون تأخیر اقدامات لازم جهت پیش‌گیری از جذب آن صورت گیرد. در صورتی که در رسیدن به مرکز پزشکی تأخیر ایجاد شده و فرد مسموم استفراغ نیز نکرده باشد، می‌توان از فرد مسموم خواست تا محلول خاک رس بخورد که باعث جذب پاراکوات در دستگاه گوارش می‌شود.

در صورت تماس محلول پاراکوات با پوست، باید فوری پوست بدن را به طور کامل با آب و صابون شستشو داد. برای شستشو نباید از برس‌های اسکراب استفاده کرد؛ چرا که آن‌ها باعث ایجاد خراش و سایش در پوست می‌شود که این به نوبه‌ی خود می‌تواند باعث افزایش جذب پوستی پاراکوات شود. در صورتی که در چشم‌ها نیز پاشیده شده باشد، باید چشم‌ها را با مقدار زیادی آب به مدت ۱۵ دقیقه شستشو داد و در آینده نیز بیمار باید توسط پزشک افتالمولوژیست ویزیت شود.

به عنوان یک اقدام اولیه هرگز نباید اکسیژن داده شود زیرا اکسیژن باعث تشدید مسمومیت با پاراکوات می‌شود و در افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن مؤثر می‌باشد.

جلوگیری از جذب سم از دستگاه گوارش:

اغلب بیمارانی که پاراکوات خورده‌اند، به دنبال آن استفراغ می‌کنند؛ چرا که این سم دارای اثرات محرک یا تهوع آور است. با این حال حتی در صورتی که بیمار استفراغ کرده باشد باز هم سم‌زدایی دستگاه گوارش باید انجام شود. شربت ایپاکاک را به علت تأخیر آن در ایجاد حالت تهوع نباید به کار برد. سپس باید هرچه سریع‌تر ماده‌ای جاذب از طریق خوراکی به مسموم داده شود. این ماده می‌تواند ۱ تا ۲ گرم بر کیلوگرم از شارکول فعال و یا ۱ تا ۲ گرم بر کیلوگرم از خاک رس

تسکینی مهم‌ترین اجزای مراقبت و درمان بیماران مسموم با پاراکوات را تشکیل می‌دهند. برای رفع دردی که به دنبال زخم مخاطی ایجاد می‌شود باید به تجویز مسکن‌ها نیز توجه داشت. بیماران باید به دقت از لحاظ پیشرفت و ایجاد نارسایی تنفسی و کلیوی کنترل شوند. اکسیژن تکمیلی تنها موقعی تجویز می‌شود که فشار اکسیژن شریانی به زیر ۵۰ میلی‌مترجیوه افت کند (با بررسی گازهای خون شریانی) و یا بیمار علائم دیسترس تنفسی داشته باشد (۶).

افزایش دفع سم از خون:

جهت افزایش دفع پاراکوات از بدن باید روش‌هایی را در نظر داشت. بعضی از پزشکان استفاده از دیورز فورسه را پیشنهاد می‌کنند (۲۳)، هر چند که این روش کلیرانس کلیوی پاراکوات را به طور قابل توجهی افزایش نمی‌دهد (۲۴). دیالیز پریتونئال نیز برای افزایش کلیرانس تام پاراکوات به اندازه‌ی کافی مؤثر نیست (۲۲). همودیالیز و هموفیوژن از روش‌های دیگری هستند که جهت افزایش کلیرانس پاراکوات از بدن مسموم مورد استفاده قرار می‌گیرند. البته با وجود این که کلیرانس توسط همودیالیز قابل افزایش است (به خصوص در اختلال عملکرد کلیه) با این حال از نظر بالینی این روش نتوانسته است مرگ و میر را کاهش دهد (۲۶-۲۵). بنابراین بعضی از محققان همودیالیز را تنها برای اندیکاسیون‌های معمول بیماران مبتلا به نارسایی کلیه پیشنهاد می‌کنند. شارکول هموفیوژن، حذف پاراکوات را از خون تسریع می‌بخشد. در تحقیقی که بر روی سگ‌ها انجام شده است، یک بار هموفیوژن ۲ تا ۱۲ ساعت پس از مصرف پاراکوات انجام شد. پیشنهاد می‌شود که شارکول هموفیوژن تنها در صورتی که تا ۴

در سوسپانسیون آبی ۱۵ درصد و یا ۱ تا ۲ گرم بر کیلوگرم بتونیت در محلول آبی ۷ درصد باشد. هر سه ماده‌ی جاذب فوق به پاراکوات می‌چسبند و مانع از جذب آن می‌شوند ولی شارکول فعال به خاطر در دسترس بودن بیشتر کاربرد دارد. ماده‌ی جاذب را بهتر است با یک مسهل مثل نمک منیزیم یا سوربیتول ۷۰ درصد (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تجویز کرد. در صورتی که بیمار اولین دوز ماده‌ی جاذب را استفراغ کند، در صورت لزوم باید این ماده از طریق لوله‌ی بینی معده‌ای به وی داده شود. لاواژ معده برای کاهش جذب رضایت بخش نیست؛ چرا که انجام آن نیاز به ۲۰ تا ۳۰ دقیقه وقت دارد و تنها معده را تخلیه می‌کند. اما در مواردی که پاراکوات به قصد خودکشی مصرف شده باشد با تخلیه‌ی معده نیز می‌توان باعث کاهش مقدار ماده‌ی مؤثر برای جذب گردید. در این موارد تکرار تجویز زغال فعال در طی ۲۴ ساعت اول نیز می‌تواند مؤثر باشد. به دلیل وجود آسیب مخاطی تخلیه‌ی معده باید با احتیاط و دقت کامل صورت گیرد؛ چرا که احتمال پارگی مخاط وجود دارد (۲). علاوه بر آن، در صورت پیدایش آسیب مخاطی در مری و معده خطر پرفوراسیون با لوله‌ی لاواژ وجود دارد.

اقدامات اولیه‌ی دیگر:

جهت جایگزینی مایعات از دست رفته از دستگاہ گوارش به دنبال استفراغ و مصرف مواد مسهل و آسیب‌های مخاطی باید مایعات کافی به صورت داخل وریدی برای مسموم تجویز کرد. به منظور جلوگیری از اذیت پرنال، برون‌ده اداری باید کنترل و جریان ادرار در میزان طبیعی حفظ شود. اقدامات حمایتی و

مورد بیمار تحت درمان استاندارد (سم زدایی از دستگاه گوارش و تجویز مایعات) مقایسه شدند که میزان مرگ و میر در دو گروه اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت (به ترتیب ۶۶ درصد و ۶۱ درصد) (۳۳).

با وجود این که اثربخشی کاهش غلظت اکسیژن دمی به طور تئوریک و نیز در مدل‌های حیوانی ثابت شده است اما هنوز تأثیر بالینی آن در افراد مسموم با پاراکوات ثابت نشده است. برخی محققین معتقد هستند که اکسیژن درمانی در بیمارانی که مسمومیت با پاراکوات دارند فیروز ریه تسریع می‌کند (۳۴). اگر چه برخی مطالعات کاهش شنت داخل ریوی را در مسمومین با پاراکوات با تجویز اسید نیتریک استنشاقی نشان داده‌اند، اما هنوز در این مسمومین اندیکاسیون مصرف ندارد؛ چرا که این ترکیب می‌تواند از طریق واکنش با آنیون سوپراکسید و ایجاد آنیون پراکسی نیتريت و رادیکال هیدروکسیل به اثرات توکسیک پاراکوات بیفزاید (۳۵).

آنتی‌بادی‌های IgG اختصاصی برای پاراکوات و جزء Fab آن‌ها در محیط *in vitro* جذب و اثرات توکسیک پاراکوات را در سلول‌های تایپ II کاهش داده‌اند (۳۶). البته در محیط داخل بدن به دلیل تشکیل کمپلکس پروتئین - پاراکوات و بار پروتئینی مورد نیاز برای کاهش یا پیش‌گیری از مسمومیت، کلیرانس کلیوی پاراکوات کاهش یافته، در نتیجه کاربرد آنتی‌بادی‌ها یا جزء Fab آن‌ها دچار مشکل می‌شود.

پیوند ریه:

پیوند ریه در عده‌ای از مسمومین با پاراکوات انجام شده است، ولی هیچ کدام از این افراد زنده نمانده‌اند (۶). با این حال در صورتی که بیمار به مدت ۳ هفته زنده

ساعت پس از خوردن سم انجام می‌گردد به مدت ۶ تا ۸ ساعت ادامه یابد. بر اساس شواهد تجربی و بالینی حاضر اندیکاسیونی برای هموپرفیوژن مکرر وجود ندارد (۶). هموفیلتراسیون شریانی وریدی مداوم نیز می‌تواند باعث کاهش قابل توجه برگشت غلظت‌های خونی پاراکوات پلاسما در اثر توزیع مجدد از بافت‌ها گردد ولی با این حال، هیچ‌گونه فایده‌ی بالینی برای این روش به اثبات نرسیده است (۲۷).

آنتی‌دوت‌های پاراکوات:

تاکنون هیچ یک از آنتی‌دوت‌هایی که در مسمومیت با پاراکوات استفاده می‌شوند از لحاظ بالینی به طور کامل مؤثر نبوده‌اند (۶). درمان‌هایی که در بعضی موارد به طور بالینی و در بعضی موارد به طور تجربی تحت آزمایش قرار گرفته‌اند شامل کورتیکواستروئیدها، عوامل مهارکننده‌ی ایمنی، عوامل فیبرینولیتیک، کلشی سین و رادیوترابی (۶)، برداشت آهن توسط عوامل *Chelating* مثل دفروکسامین (۱)، سلنیوم که کوفاکتور آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز است (۲۸)، گلوتاتیون اگزوزن و N استیل سیستئین بوده‌اند (۲۹-۳۰).

بعضی از پزشکان ویتامین C (۴۰۰۰ میلی‌گرم در روز) و ویتامین E (۲۵۰ میلی‌گرم در روز) را به طور روتین (به عنوان آنتی‌اکسیدان) در مسمومین با پاراکوات تجویز می‌کنند. این ترکیبات حتی اگر اثر ثابت شده‌ای نداشته باشند، ولی عوارض جانبی و یا منع مصرف بسیار محدودی دارند (۳۱-۳۲).

جهت مقایسه‌ی میان روش‌های درمانی مختلف کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بسیار محدود هستند. در یک مطالعه، ۳۳ بیمار که تحت درمان با دوزب‌الای سیکلوفسفامید و دگزامتازون قرار گرفته بودند با ۱۴

بماند و حال عمومی خوبی داشته باشد، در صورت نارسایی تنفسی تهدید کننده، می‌توان پیوند دوطرفه‌ی ریه را برای وی در نظر داشت.

پیش‌آگهی در مسمومیت با پاراکوات:

همه‌ی بیمارانی که با خوردن پاراکوات مسموم می‌شوند، نمی‌میرند ولی مرگ و میر تا حدود ۷۵ درصد نیز برای این مسمومیت گزارش شده است (۶). در تعدادی از بازماندگان، فیروز باقی‌مانده‌ی ریوی گزارش شده است ولی اغلب بیمارانی که زنده می‌مانند دچار آسیب ریوی نشده، آثاری در آن‌ها بر جای نمی‌ماند. پیش‌آگهی فرد مسموم با مقدار پاراکوات خورده شده مرتبط است. بیمارانی که به طور عمدی دچار مسمومیت با پاراکوات می‌شوند اغلب مقادیر بیشتری نسبت به موارد غیرعمدی می‌خورند و بنابراین پیش‌آگهی بدتری دارند. همچنین میزان بروز مرگ با خوردن محلول غلیظ‌تر بیشتر می‌شود.

غلظت پلاسمایی پاراکوات اندازه‌گیری شده در ۲۸ ساعت پس از بلع آن، در برآورد پیش‌آگهی این بیماران مفید است. به نظر می‌رسد که هر گاه غلظت پلاسمایی اولیه‌ی پاراکوات به بیشتر از ۳ میکروگرم در میلی‌لیتر برسد، مرگ و میر حدود ۱۰۰ درصد خواهد بود (۶). نحوه‌ی مرگ در آن‌هایی که در ۲۴ ساعت پس از بلع پاراکوات می‌میرند و سطح پلاسمایی پاراکوات در آن‌ها به بیش از ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌رسد، به صورت شوک کاردیوژنیک است.

از غلظت پلاسمایی پاراکوات ادرار در ۲۴ ساعت اول پس از بلع آن نیز می‌توان پیش‌آگهی را برآورد کرد. از ۵۳ بیماری که در این خصوص مورد مطالعه قرار گرفتند، ۱۵ نفر که غلظت ادراری پاراکوات در آن‌ها در

۲۴ ساعت اول کمتر از ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر بود، زنده ماندند. غلظت ادراری پاراکوات در مسمومینی که در ۲۴ ساعت اول فوت نمودند، بین ۱۰ تا ۱۰۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر متغیر بود و در آن‌هایی که بعد از مدتی در اثر فیروز ریوی فوت نمودند، این غلظت بین ۱ تا ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۶).

عوامل متعددی می‌توانند در مقدار پاراکوات جذب شده و در نتیجه غلظت پلاسمایی و ادراری آن‌ها تعادل ایجاد کنند. به عنوان مثال هنگامی که پاراکوات با معده‌ی پر خورده شود به دلیل تأخیر در تخلیه‌ی معده و جذب علف‌کش توسط غذا، جذب آن کاهش می‌یابد. وجود زخم در بخش فوقانی مجرای گوارشی، علامت پیش‌آگهی ضعیف است؛ چرا که این نشانه می‌تواند بازتابی از غلظت و مقدار پاراکوات موجود در ترکیب سم باشد. بررسی آندوسکوپی بخش فوقانی مجرای گوارش در بیمارانی که ۳ ساعت تا ۴ روز از خوردن پاراکوات در آن‌ها گذشته است، ۹ نفر از ۱۴ بیماری که دچار زخم‌های مری و معده شده بودند، فوت کردند. در مقابل هر ۶ بیماری که هیچ‌گونه زخمی در معده نداشتند زنده ماندند (۳۷).

پیشرفت نارسایی کلیه نیز از نشانه‌های پیش‌آگهی ضعیف می‌باشد. در یک تحقیق از ۲۰ بیماری که دچار نارسایی کلیه شدند، ۱۹ تن فوت کردند (۳۵).

مسمومیت اطفال با پاراکوات:

علائم مسمومیت با پاراکوات در بچه‌ها شبیه بالغین است. ابتدا استفراغ بروز می‌کند و ۳-۲ روز بعد از آن، آثار سوختگی در دهان و اوروفارنکس ظاهر می‌شود. بچه‌ها قادر به دادن شرح حال مناسب یا مقدار و نوع دقیق سم خورده شده نیستند. پس بدون درمان رها می‌شوند و

می‌شود. اما این مسمومیت برای حاملگی های بعدی مشکلی ایجاد نمی‌کند.

مسمومیت افراد مسن با پاراکوات:

یافته‌ی منتشر شده‌ای در این زمینه وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

مسمومیت با پاراکوات از جمله خطرناک‌ترین مسمومیت‌های حادی است که پزشکان اورژانس با آن مواجه می‌شوند (۳۸) و اطلاع کافی از پاتوفیزیولوژی و درمان آن می‌تواند به عنوان یک عامل کاهنده‌ی مرگ و میر این مسمومیت محسوب گردد.

یا درمان به خاطر نبود علائم (بعد از استفراغ اولیه) به تأخیر می‌افتد. راه حل این مشکل، بررسی آسپیراسیون محتویات معده و ادرار از نظر پاراکوات است.

مسمومیت زنان باردار با پاراکوات:

بسته به مقدار سم خورده شده ممکن است مسمومیت حتی منجر به مرگ جنین شود. این سم از جفت عبور می‌کند، وارد بدن جنین و در نتیجه منجر به مرگ جنین می‌شود. علاوه بر این، جنین و جفت می‌توانند به عنوان مخزنی برای وارد کردن سم به بدن مادر عمل کنند، بنابراین لازم است هر چه سریع‌تر جنین از بدن مادر خارج شود. همچنین سم وارد شیر مادر نیز

References

1. Winchester JS. Paraquat and the bipyridyl herbicides. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, Editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 845-54.
2. Litovits TL, Felberg L, Soloway RI. Annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. Am J Emerg Med 1995; 13: 551.
3. Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Montazeri K, Yaraghi A, Golabi M. Fatality in paraquat poisoning. Singapore Med J 2010; 51(6): 496-500.
4. Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Sharafi E. Fatal poisoning cases admitted to the Poisoning Emergency Department, Noor Hospital, Isfahan, Iran in 1999-2001. Forensic Mwdicine 2003; 9(31): 122-6.
5. Martin-Rubi JC, Marruecos-Sant L, Palomar-Martinez M, Martinez-Escobar S. Immunosuppressive treatment due to paraquat poisoning. Med Intensiva 2007; 31(6): 331-4.
6. Gregus Z, Klaassen CD. Mechanisms of toxicology. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, editors. Casarett & Doulls Toxicology the basic Science of Poison. New York: Mcgraw-Hill Companies; 1996. p. 39-41.
7. Pond SM. Herbicides: paraquat and diquat. In: Gold frank LR, Flomenbum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MR, Hoffman RS, Editors. Goldfranks Toxicologic Emergencies. New Jersey: Asimon and Schuster company; 1994. p. 845, 148, 1478-82.
8. Cant JS, Lewis DR. Ocular damage due to paraquat and diquat. Br Med J 1968; 3(5609): 55-9.
9. Stephens DS, Walker DH, Schaffner W, Kaplowitz LG, Brashear HR, Roberts R, et al. Pseudodiphtheria: prominent pharyngeal membrane associated with fatal paraquat ingestion. Ann Intern Med 1981; 94(2): 202-4.
10. Mojtahedzadeh M, Sabzghabae AM, Ganji MR, Razavi P. Risk Factors and Prognostic Factors of Acute Renal Failure in Patients Admitted to an Intensive Care Unit, Tehran-Iran. Iranian J Pharmacol Ther 2009; 8(2): 87-91.
11. Eizadi Mood N, Yaraghi A, Gheshlaghi F, Mojiri R. Evaluation of seizure causes and prognosis in poisoning. Tehran University Medical Journal 2008; 66(3): 214-21.
12. Vaziri ND, Ness RL, Fairshter RD, Smith WR, Rosen SM. Nephrotoxicity of paraquat in man. Arch Intern Med 1979; 139(2): 172-4.
13. Huh JW, Hong SB, Lim CM, Do KH, Lee JS, Koh Y. Sequential radiologic and functional pulmonary changes in patients with paraquat intoxication. Int J Occup Environ Health 2006; 12(3): 203-8.
14. Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, Miura Y, Nishimura Y, Hidaka K, et al. Mouse model of paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile. Toxicology 2007; 231(2-3): 200-9.
15. Chan YC, Chang SC, Hsuan SL, Chien MS, Lee WC, Kang JJ, et al. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated

- rat aorta and heart. *Toxicol In Vitro* 2007; 21(4): 595-603.
16. JG, Lee KS, Han MC, Kim SJ, Kim IO. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(4): 697-701.
 17. Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987; 6(1): 41-7.
 18. de Almeida RM, Yonamine M. Gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of the herbicides paraquat and diquat in plasma and urine samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 853(1-2): 260-4.
 19. Levitt T. Determination of paraquat in clinical practice using radioimmunoassay. *Proc Anal Div Chem Soc* 1979; 16: 72-6.
 20. Fairshter RD, Miyada DS, Ulich TR, Tipper P. The effects of paraquat dichloride on clinical chemistry measurements. *J Anal Toxicol* 1986; 10(4): 162-4.
 21. Nagil.Naik RB, Polka A. Paraquat ingestion with methemoglobinemia treated with methylene blue. *Br Med J* 1982; 784: 1445-6.
 22. Clark DG. Inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by adsorbents. *Br J Ind Med* 1971; 28(2): 186-8.
 23. Talbot AR, Barnes MR, Ting RS. Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *Br J Radiol* 1988; 61(725): 405-8.
 24. Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R, Baud FJ, Pontal PG. Elimination of paraquat. *Hum Toxicol* 1987; 6(1): 63-7.
 25. Hampson EC, Pond SM. Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning. A retrospective review of 42 patients. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3(1): 64-71.
 26. Soloukides A, Moutzouris DA, Kassimatis T, Metaxatos G, Hadjiconstantinou V. A fatal case of paraquat poisoning following minimal dermal exposure. *Ren Fail* 2007; 29(3): 375-7.
 27. Pond SM, Johnston SC, Schoof DD, Hampson EC, Bowles M, Wright DM, et al. Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25(4): 305-16.
 28. Mercurio SD, Combs GF, Jr. Selenium-dependent glutathione peroxidase inhibitors increase toxicity of prooxidant compounds in chicks. *J Nutr* 1986; 116(9): 1726-34.
 29. Hagen TM, Brown LA, Jones DP. Protection against paraquat-induced injury by exogenous GSH in pulmonary alveolar type II cells. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(24): 4537-42.
 30. Wegener T, Sandhagen B, Chan KW, Saldeen T. N-acetylcysteine in paraquat toxicity: toxicological and histological evaluation in rats. *Ups J Med Sci* 1988; 93(1): 81-9.
 31. Yamamoto H. Protection against paraquat-induced toxicity with sulfite or thiosulfate in mice. *Toxicology* 1993; 79(1): 37-43.
 32. Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Yaraghi A, Montazeri K, Golabi M, Sharifian AR, et al. Effect of Antioxidants on the Outcome of Therapy in Paraquat-intoxicated Patients. *Trop J Pharm Res* 2011; 10(1): 27-31.
 33. Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11(2): 129-34.
 34. Criaig SA. Herbicides and fungicides. In: Viccellio P, Editor. *Emergency toxicology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 417.
 35. Berisha HI, Pakbaz H, Absood A, Said SI. Nitric oxide as a mediator of oxidant lung injury due to paraquat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(16): 7445-9.
 36. Chen N, Bowles MR, Pond SM. Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13(8): 551-7.
 37. Bismuth C, Garnier R, Dally S, Fournier PE, Scherrmann JM. Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19(5): 461-74.
 38. Eizadi Mood N, Sabzghabae AM, Ghodousi A, Yaraghi A, Mousavi A, Shemshaki HR. Histopathological findings with respect to demographic factors, cause of death and amount of toxin in paraquat deceased poisoning cases during five years [MD Thesis]. Isfahan: Isfahan University of Medical Sciencis; 2007.

Paraquat Poisoning: What the Acute Care Physician Needs to Know?

Nastaran Eizadi-Mood MD¹, Ali Mohammad Sabzghabae PharmD², Shirinsadat Badri PharmD³

Abstract

Background: Paraquat poisoning is one of the most common lethal poisonings in Isfahan, the central province of Iran. Due to the lower price and widespread usage of this potent herbicide for agricultural purposes, this kind of intoxication occurs almost frequently in this region. Paraquat is available here as a concentrated liquid, aerosol form or water soluble granules with different brand names. The toxicity of this poison is due to the creation of superoxide radicals through the electron transport system involved in intracellular conversion of NADPH to NAD. Superoxide anions and other free radicals are very toxic for the cell membrane. Paraquat poisoning affects the respiratory, cardiovascular, central nervous, endocrine, digestive, skin and almost all body systems, depending on the amount of ingestion. Toxic signs and symptoms of its poisoning would be appeared with the ingestion of at least 20 mg/kg or more in adults. Serum levels of 0.2 µg/ml 24 hours and 0.1 µg/ml 48 hours after ingestion, is usually associated with a fatal outcome. Immediate treatment is important for survival of patients. Supportive care, prevention of absorption of ingested poison, elimination measures and administration of antioxidants are all considered as the cornerstone of its treatment. There is no specific antidote for this toxin. High mortality rate of up to 75% in paraquat poisoning may be related to the amount of ingested toxin and the quality of medical care. Therefore, acute care physicians are supposed to have enough knowledge and skills for the supportive care and treatment of paraquat poisoning.

Keywords: Paraquat, Free radical, Poisoning, Management, Mortality.

¹ Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor; Isfahan Clinical Toxicology Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident of Pharmacotherapy, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Ali Mohammad Sabzghabae PharmD, Email: sabzghaba@pharm.mui.ac.ir